

启宫丸汤联合化学药对多囊卵巢综合征合并不孕症患者血清激素水平的影响

赵凤英^{1*}, 赵惠芬², 马梅³, 徐艳⁴ (1. 遵义市中医院妇科专家门诊, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义市中医院妇产科, 贵州 遵义 563000; 3. 遵义市中医院内科, 贵州 遵义 563000; 4. 遵义市中医院门诊, 贵州 遵义 563000)

中图分类号 R271.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2416-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.31

摘要 目的: 探讨启宫丸汤联合化学药对多囊卵巢综合征(PCOS)合并不孕症患者激素水平的影响。方法: 选取2015年7月—2016年6月于我院妇科就诊的PCOS合并不孕症患者98例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各49例。对照组患者于月经第5天起口服枸橼酸氯米芬片50 mg, qd, 连续5 d; 于月经第11天行B超监测卵泡发育情况, 若无直径>10 mm的优势卵泡则肌内注射注射用绒促性素2 000 U, 隔日1次, 至卵泡发育直径达18 mm。观察组患者在对照组基础上加用启宫丸汤, 每日1剂, 水煎取汁400 mL, 早晚各服200 mL。治疗3个月后, 比较两组患者血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、总睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平, 以及子宫内膜厚度、成熟卵泡数量和妊娠率。结果: 治疗前, 两组患者FSH、LH、PRL、E₂、T、DHEA-S、SHBG水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后, 两组患者PRL、T、DHEA-S水平显著降低, E₂、SHBG水平显著升高; 且观察组患者FSH、PRL、T、DHEA-S水平显著低于对照组, E₂、SHBG水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者子宫内膜厚度明显大于对照组, 妊娠率(18.37%)明显高于对照组(4.08%), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 启宫丸汤联合化学药治疗PCOS合并不孕症, 有助于调节患者血清激素水平、提高妊娠率。

关键词 多囊卵巢综合征; 不孕症; 启宫丸汤; 血清激素水平; 妊娠率

Effects of Qigong Pills Decoction Combined with Chemical Drugs on Serum Hormone Levels of Polycystic Ovarian Syndrome Patients Complicated with Infertility

ZHAO Fengying¹, ZHAO Huifen², MA Mei³, XU Yan⁴ (1. Gynecologist Clinic, Zunyi Traditional Chinese Medical Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecologist, Zunyi Traditional Chinese Medical Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China; 3. Dept. of Medicine, Zunyi Traditional Chinese Medical Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China; 4. Dept. of Outpatient, Zunyi Traditional Chinese Medical Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Qigong pills decoction combined with chemical drugs on hormone levels of polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients complicated with infertility. **METHODS:** A total of 98 PCOS patients complicated with infertility selected from gynaecology department of our hospital during Jul. 2015-Jun. 2016 were divided into observation group and control group according to random number table, with 49 cases in each group. Control group was given Clomiphene citrate tablet 50 mg orally, qd, for consecutive 5 d; B-ultrasonography for follicle development was monitored at the 11th day of menstruation, and then they were given Chorionic Gonadotropin for injection 2 000 U intramuscularly, qod, if there was not dominant follicle >10 mm till the diameter of follicle reached 18 mm. Observation group was additionally given one dose of Qigong pills decoction, every day 400 mL after decocted with water, each 200 mL for morning and night, on the basis of control group. After 3 months of treatment, the levels of FSH, LH, PRL, E₂, T, DHEA-S and SHBG, the endometrial thickness, the number of mature follicle and pregnancy rate were compared between 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in the levels of FSH, LH, PRL, E₂, T, DHEA-S or SHBG between 2 groups ($P>0.05$). 3 months after treatment, the levels of PRL, T and DHEA-S in 2 groups were decreased and E₂, SHBG were increased significantly; the levels of FSH, PRL, T and DHEA-S in observation group were significantly lower than control group, while the levels of E₂ and SHBG were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Endometrial thickness of observation group were significantly higher than that of control group; pregnancy rate (18.37%) was significantly higher than control group (4.08%), with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Qigong pills decoction combined with chemical drugs can help to improve pregnancy rate and regulate serum hormone level in the treatment of PCOS complicated with infertility.

KEYWORDS Polycystic ovarian syndrome; Infertility; Qigong pills decoction; Serum hormone levels; Pregnancy rate

* 副主任医师。研究方向: 中医妇科、不孕不育。电话: 0852-8222630。E-mail: zws_886@sina.com

多囊卵巢综合征(PCOS)是临床妇科内分泌常见疾病, 发病率在育龄妇女中占5%~10%, 是导致不孕症的

主要疾病之一。该病患者占无排卵性不孕症患者总数的50%~70%^[1]。现代医学证明,PCOS常出现典型的高雄激素血症,使患者出现子宫内膜缺陷,导致子宫内膜容受性差,引起受精卵及胚泡着床障碍^[2-3]。中医学认为PCOS的病机在脾肾两虚、痰湿内阻。启宫丸是治疗痰湿证型的主要方药^[4],但鲜有从对患者血清激素水平的影响展开研究。本文采取随机对照研究的方法,探讨启宫丸汤联合化学药治疗对PCOS合并不孕症患者血清激素水平的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)PCOS的西医诊断参照2003年欧洲人类生殖协会(ESHRE)和美国生殖医学协会(ASRM)于鹿特丹PCOS研讨会制定的标准^[5];(2)中医诊断参照《中医妇科学》痰湿内阻证候标准^[6];(3)不孕指同居1年以上,未避孕而不孕,且排除男方因素者。

排除标准:(1)子宫、卵巢存在器质性病变者;(2)输卵管阻塞者;(3)近3个月接受激素治疗者;(4)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

选择2015年7月—2016年6月于我院妇科就诊的98例PCOS合并不孕症患者为研究对象,入选者年龄23~37岁,平均年龄(28.26±4.09)岁;不孕年限2~10年,平均年限(4.25±0.87)年;PCOS确诊时间2~9年,平均时间(3.98±1.23)年;体质量54~65 kg,平均体质量(60.10±6.29)kg。所有患者采用随机数字表法分为对照组和观察组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者被告知研究事项后均签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	不孕时间,年	PCOS确诊时间,年	体质量,kg
观察组	49	28.28±3.12	4.26±0.65	4.00±0.56	60.12±6.25
对照组	49	28.25±4.10	4.24±0.72	3.97±0.52	60.08±6.32
t		0.041	0.144	0.275	0.032
P		0.867	0.754	0.622	0.910

1.3 治疗方法

对照组患者于月经第5天起口服枸橼酸氯米芬片(华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H11020546,规格:50 mg)50 mg,qd,连续5 d。于月经第

11天行B超监测卵泡发育情况,有直径>10 mm的优势卵泡时,继续动态监测直至卵泡发育成熟;无直径>10 mm的优势卵泡则肌内注射注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:国药准字H44020674,规格:1 000 U)2 000 U,隔日1次,继续B超监测卵泡发育至直径达18 mm。

观察组患者于对照组患者口服枸橼酸氯米芬之日加服启宫丸汤治疗,方药组成:半夏曲12 g、白术12 g、橘红12 g、川芎12 g、苍术12 g、香附12 g、茯苓12 g、神曲15 g、甘草6 g。每日1剂,水煎取汁400 mL,早晚各服200 mL。

两组患者均治疗3个月后评价相关指标。

1.4 观察指标

(1)治疗前后,采集两组患者空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm),取血清,采用7600型日立全自动生化分析仪检测血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、总睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)和性激素结合球蛋白(SHBG)水平。检测方法为化学发光法,试剂均购自北京晶美生物工程有限公司。(2)采用彩超监测两组患者成熟卵泡数量、排卵日子宫内膜厚度,比较妊娠率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清激素水平比较

治疗前,两组患者FSH、LH、PRL、E₂、T、DHEA-S和SHBG水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,两组患者PRL、T、DHEA-S水平显著降低,E₂、SHBG水平显著升高;且观察组FSH、PRL、T、DHEA-S水平显著低于对照组,E₂、SHBG水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者临床指标比较

治疗3个月后,两组患者成熟卵泡数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者子宫内膜厚度、妊娠率显著大于或高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

3 讨论

PCOS患者的临床主要表现为月经稀发、闭经、多毛及肥胖,不孕是患者就诊的主要原因。目前临床多采用

表2 两组患者治疗前后血清激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum hormone levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	FSH,IU/L	LH,IU/L	PRL,mIU/L	E ₂ ,pmol/L	T,nmol/L	DHEA-S,μmol/L	SHBG,nmol/L
观察组	49	治疗前	5.28±0.65	8.32±1.02	378.65±45.32	204.36±24.12	1.72±0.32	6.18±0.75	19.25±2.45
		治疗后	4.85±0.51**	8.07±0.91*	305.47±36.72**	260.18±32.53**	1.47±0.26**	4.33±0.56**	38.79±4.51**
对照组	49	治疗前	5.27±0.64	8.31±1.10	376.88±44.36	206.02±25.14	1.71±0.34	6.17±0.70	20.02±2.36
		治疗后	5.18±0.50	8.16±0.94	333.29±40.12*	234.71±27.22*	1.58±0.28*	5.45±0.56*	30.49±3.67*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

表3 两组患者临床指标比较

Tab 3 Comparison of clinical indexes between 2 groups

组别	n	子宫内膜厚度 ($\bar{x} \pm s$), mm	成熟卵泡数量 ($\bar{x} \pm s$), 个	妊娠情况, 例(%)
观察组	49	9.26 ± 1.43	2.45 ± 0.46	9(18.37)
对照组	49	7.53 ± 1.27	2.40 ± 0.44	2(4.08)
t/χ^2		6.332	0.550	5.018
P		0.010	0.436	0.014

中西医结合治疗PCOS合并不孕症^[7],其中西医治疗多着眼于促排卵人工助孕。氯米芬片是临床常用的促排卵治疗药物,但对雌激素有弱激动与强拮抗的双重作用,可使宫颈黏液变稠、子宫内膜变薄,不利于精子穿透与孕卵着床,存在明显的高排卵、低受孕现象^[8]。这可以从两组患者子宫内膜厚度、成熟卵泡数量、妊娠率等指标中得到证实。

祖国医学认为,PCOS属于“月经后期”“闭经”“不孕症”“癥瘕”等范畴,脾肾两虚、痰湿内阻被认为是PCOS的重要病机^[9]。PCOS患者多肥胖,胖人多痰湿,“痰涎壅滞、经水不调、闭塞子宫;挟痰者元室之户不开、不能成胎”^[7]。脾主运化,脾健则气顺,气顺则津液通畅,痰湿之症自除^[10]。故治则为健脾理气、燥湿化痰。启宫丸方出自清代《医方集解》,本研究将其改为煎剂使用,方中半夏、橘红燥湿化痰、理气降痰;白术、茯苓健脾渗湿;香附、神曲健脾行气、利湿导滞;川芎补气活血;甘草和中益脾,调和诸药;全方共奏燥湿化痰、开郁化气、理气活血、启宫助孕之效^[11]。

随着对PCOS研究的不断深入,胰岛素抵抗(IR)参与PCOS的发病已得到临床的共识。胰岛素和胰岛素生长因子作用于胰岛素受体,增加PCOS患者的雄激素分泌,导致E₂等分泌减少,引起性激素水平紊乱,从而影响卵泡发育成熟及排卵^[12]。有研究显示,SHBG水平的高低反映人体IR程度,而PCOS患者SHBG与DHEA-S水平呈明显负相关^[13-14]。因此SHBG水平下降是导致PCOS患者长期无排卵、不孕的主要原因。陈莉等^[15]在对30例痰湿型PCOS宫腔内人工授精术失败者的前后对照研究中报道,启宫丸方治疗后患者血清FSH、DHEA-S水平明显低于治疗前,SHBG水平明显高于治疗前,故认为启宫丸方有助于改善PCOS患者内分泌激素水平。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清激素水平显著优于对照组,子宫内膜厚度显著大于对照组,妊娠率显著高于对照组,说明启宫丸汤能明显改善患者激素水平、提高妊娠率。

综上所述,启宫丸汤联合化学药治疗PCOS合并不孕症有助于调节患者血清激素水平、提高妊娠率。本研究的局限性在于样本对象来源于同一家医院、缺乏对激素水平指标的动态观察、未对可能出现的不良反应进行比较,故所得结论可能存在地域上或时域上的偏倚,有待于今后扩大样本作进一步研究。

参考文献

[1] 高婷婷,李博,陈书强,等.陕西省育龄期女性多囊卵巢综合征流行病学特点分析[J].中国妇幼保健杂志,2016,27(5):584-586.

[2] Maliguelo M, Benrick A, Alvi A, et al. Circulating gonadotropins and ovarian adiponectin system are modulated by acupuncture independently of sex steroid or β -adrenergic action in a female hyperandrogenic rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412: 159-169.

[3] 林丹,郭遂群,赵丽琴,等.盐酸二甲双胍对多囊卵巢综合征患者排卵及子宫内膜容受性的影响[J].海南医学院学报,2014,20(4):528-530.

[4] 陈宇,任健,张宁,等.启宫丸对PCOS痰湿证患者IRS-2蛋白表达及酪氨酸磷酸化的影响[J].山东中医杂志,2015,34(2):92-93.

[5] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.

[6] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:330.

[7] 张华,马永,王族龙,等.中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕症35例[J].中医临床研究,2014,6(7):33-34,36.

[8] Lopes IM, Maganin CC, Oliveira-Filho RM, et al. Histomorphometric analysis and markers of endometrial receptivity embryonic implantation in women with polycystic ovary syndrome during the treatment with progesterone [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(7):930-938.

[9] 张宁.超声引导下小卵泡穿刺术配合启宫丸治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J].中国中西医结合影像学杂志,2011,9(3):201-203.

[10] 梁东辉,宗利丽.罗颂平教授治疗多囊卵巢综合征的临床经验[J].环球中医药,2014,7(9):719-721.

[11] 张宁.中药对多囊卵巢综合征痰湿证性激素及性激素结合球蛋白表达的治疗性研究[J].贵阳中医学院学报,2011,33(5):43-45.

[12] 王成刚.不同体重指数多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及性激素指标变化规律研究[J].海南医学院学报,2012,18(12):1779-1781.

[13] 孟公平.复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢功能的影响[J].中国药房,2014,25(48):4553-4555.

[14] Hajishaflee M, Askari G, Iranj B, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on androgen status in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(5):281-289.

[15] 陈莉,孙琴,沈涛,等.启宫丸对痰湿型PCOS患者IUI临床结局的影响:附30例临床资料[J].江苏中医药,2013,45(5):28-29.

(收稿日期:2016-09-06 修回日期:2016-10-31)

(编辑:黄 欢)